

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04109

研究課題名(和文) 甲状腺ホルモンの動脈硬化進展抑制機構の解明

研究課題名(英文) Study on the role of thyroid hormones in the protection of atherosclerosis

研究代表者

村上 正巳 (Murakami, Masami)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30241871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題において、血清HTGLならびに血清GPIHBP1の免疫測定法を開発した。甲状腺機能との関連では、FT3とHTGL濃度が相関することが明らかとなった。また、基準範囲内のわずかなTSHの上昇を示す甲状腺ホルモンの不足が閉経後の女性において頸動脈の動脈硬化の所見に関連することを見出した。さらに、TSH受容体変異と2型ヨードサイロニン脱ヨード酵素の一塩基多型によって甲状腺機能低下を来した症例を報告した。GPIHBP1濃度測定法を開発する過程で、TGを代謝するLPLを間質腔から血管内腔に輸送するGPIHBP1に対する自己抗体によって高TG血症を来たずGPIHBP1自己抗体症候群を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、甲状腺ホルモンの動脈硬化進展抑制作用の研究を行い、わずかな甲状腺機能低下が頸動脈硬化に関連することを見出した。脂質代謝異常の病態を解明する目的で、TGを代謝するLPLを間質腔から血管内に輸送するGPIHBP1の測定法を開発したが、その過程でGPIHBP1に対する自己抗体が存在するためにLPLによるTGの代謝が障害されて著明な高TG血症をきたすGPIHBP1自己抗体症候群を発見した。それらの症例において免疫抑制剤が治療に有効である可能性が示唆された。これまで不明であった自己免疫性高TG血症の病態を解明した独創的な研究であり、新たな脂質異常症の治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed enzyme immunoassay systems for serum HTGL and GPIHBP1, which transports LPL from the subendothelial space to the capillary lumen, where LPL hydrolyzes triglycerides. We found that free T3 positively correlated with HTGL, which suggested the significance of thyroid hormones in the regulation of lipid metabolism. High normal-range TSH concentration was shown to be associated with carotid plaque in postmenopausal women, which suggested that the slight hypothyroid state was related to arteriosclerosis. We reported a patient with hypothyroidism associated with concurrent TSH receptor mutation and type 2 iodothyronine deiodinase (D2) polymorphism, which indicated the importance of D2 in the thyroid hormone metabolism.

During the process of the development of GPIHBP1 enzyme assay system using GPIHBP1 monoclonal antibodies, we discovered the patients with marked hypertriglyceridemia who had autoantibodies against GPIHBP1 which abolished the capacity of GPIHBP1 to bind LPL.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：甲状腺 動脈硬化 脂質代謝 トリグリセライド リポ蛋白リパーゼ GPIHBP1 甲状腺ホルモン代謝一塩基多型

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、動脈硬化との関連が注目されているトリグリセライド(TG)を多く含有するリポ蛋白(TG-rich リポ蛋白)であるカイロミクロンや超低比重リポ蛋白(VLDL)はリポ蛋白リパーゼ(LPL)によってレムナントに代謝され、レムナントは肝性トリグリセライドリパーゼ(HTGL)によって代謝される。LPLは脂肪細胞や筋細胞で産生されて間質腔に存在するが、毛細血管内皮細胞に発現するアンカー蛋白である glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) に結合することによって、血管内腔に移送されてTG-rich リポ蛋白を代謝する。すなわち、GPIHBP1は、LPLを間質腔から血管内腔に輸送するTG-rich リポ蛋白の代謝に重要な蛋白であることが明らかにされた。

潜在性甲状腺機能低下を含む甲状腺機能低下症において脂質異常症をきたし動脈硬化が進展することが知られているが、甲状腺ホルモンの作用機構の詳細は不明である。我々は、軽度の甲状腺刺激ホルモン(TSH)の上昇を来した潜在性甲状腺機能低下症例において、動脈硬化を惹起するレムナント様リポ蛋白-コレステロール(RLP-C)が高値を示し、甲状腺ホルモン(T4)の補充によりヘパリン投与後の肝性リパーゼ(HTGL)活性の上昇とこれによるRLP-Cの低下をきたすことを報告した(Brenta et al. *Thyroid* 26:365-372, 2016)。

一方、甲状腺ホルモンの循環系への作用については心拍数ならびに心拍出量増加が知られているが、血管への直接作用については不明な点が多い。我々は、ヒト大動脈ならびに冠動脈平滑筋細胞にT4をT3に変換し甲状腺ホルモンを活性化する2型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素(D2)が発現していることを見出した(Mizuma et al. *Circ Res* 88:313-318, 2001)。我々は、さらに培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を用いた研究において、血管内皮細胞にD2が発現していることを発見し、甲状腺から分泌されるT4が血管内皮細胞のD2によってT3に変換され、T3が古典的な作用経路である遺伝子発現調節を介さずに迅速に血管内皮細胞の遊走を促進し、抗動脈硬化作用を発揮する可能性を報告した(Aoki et al. *Endocrinology* 156:4312-4324, 2015)。これは、遺伝子発現調節を介さない甲状腺ホルモンの作用(non-genomic action)にD2による甲状腺ホルモンの活性化が関与することを示した初めての報告である。

また、D2にThr92Alaの一塩基多型(SNP)が存在し、2型糖尿病やインスリン抵抗性との関連が注目されているものの、D2のSNPと甲状腺機能や脂質代謝や動脈硬化との関連については不明である。

2. 研究の目的

本研究において、脂質代謝異常ならびに血管への甲状腺ホルモンの作用について主として健診受診者ならびに甲状腺疾患患者を対象として甲状腺ホルモンの動脈硬化進展抑制のメカニズムを解明することを目的とした。

D2のThr92Alaの一塩基多型(SNP)は、2型糖尿病やインスリン抵抗性との関連が注目されているものの、D2のSNPと甲状腺機能、脂質代謝や動脈硬化との関連については不明な点が多い。我々は新規迅速遺伝子解析法であるSmartAmp法を用いたD2のThr92AlaのSNPを検出するキットを理化学研究所と共同で開発した(Mitani et al. *Nature Methods* 4:257-262, 2007)。これを用いて健診受診者を対象として基礎的な検討を行ったところ、Alaのアレル頻度は0.35と高く、Thrのホモ接合体が42.7%、ThrとAlaのヘテロ接合体が45%、Alaのホモ接合体が12.3%であった。本研究において、D2のSNPと甲状腺機能異常などの病態の関連について検討した。

一方、我々は動脈硬化を惹起するsmall dense LDL-コレステロール(sdLDL-C)のホモジニアス法による測定法を開発し(Kikkawa et al. *Clin Chim Acta* 438:70-79, 2014)。sdLDL-Cが超音波検査により測定した頸動脈内中膜複合体厚(IMT)との間に有意な相関があることを報告した(Aoki et al. *Clin Chim Acta* 442:110-114, 2015)。本研究において、甲状腺機能と頸動脈超音波検査におけるIMTとの関連について検討した。

動脈硬化との関連が注目されているTGを多く含むカイロミクロンやVLDLなどのTG-rich リポ蛋白の代謝に関与するリポ蛋白リパーゼ(LPL)や肝性リパーゼ(HTGL)は、これまでヘパリン投与後に採血された検体を用いて測定されており、甲状腺機能異常との関連など多数例での検討は困難であった。最近我々はヘパリンの投与を行わずに血清を用いてLPLの測定法を開発した(Machida et al. *Clin Chim Acta* 442:130-135, 2015)。本研究において、HTGLの測定法の開発を行った。さらに、TG-rich リポ蛋白の代謝にLPLのトランスポーターとして重要な役割を果たしている毛細血管内皮細胞のアンカー蛋白であるGPIHBP1の血中濃度測定法の開発を行った。これらの脂質代謝に関連するマーカーを測定し、甲状腺機能との関連を検討した。

3. 研究の方法

(1) HTGL、GPIHBP1 測定試薬の開発

HTGLならびにGPIHBP1のモノクローナル抗体を作製し、これらを用いてヒト血中のHTGLならびにGPIHBP1濃度の免疫測定法の開発を行った。

(2) LPL、HTGL、GPIHBP1の測定

健診受診者ならびに甲状腺専門外来受診者を対象として、我々が開発した免疫測定法によりLPL、HTGL、GPIHBP1を測定した。

(3) 甲状腺機能と頸動脈超音波所見

健診受診者ならびに甲状腺専門外来受診者を対象として、頸動脈超音波検査を行い、IMT を測定し、甲状腺機能や脂質代謝関連マーカーとの関連を検討した。

(4) D2 の SNP と甲状腺機能

健診受診者ならびに甲状腺専門外来受診者を対象として、我々が理化学研究所と共同で開発した新規迅速遺伝子解析法である SmartAmp 法を用いて、D2 の Thr92Ala の SNP を検討した。

4 . 研究成果

(1) HTGL 測定試薬の開発

我々は、本研究において HTGL に対するモノクローナル抗体を作製し、ヘパリン投与を行わずに血中 HTGL 測定を可能にするキットの開発に成功した (Miyashita et al. *J Lipid Res* 58:1591-1597, 2017)。

(2) GPIHBP1 の測定試薬の開発

TG-rich リポ蛋白をレムナントに代謝する LPL は脂肪細胞や筋細胞で産生され間質腔に存在するが、毛細血管内皮細胞に発現するアンカー蛋白である GPIHBP1 に結合することによって、血管内腔に移送される。GPIHBP1 は、LPL を間質腔から血管内腔に輸送する TG-rich リポ蛋白の代謝に重要な役割を果たしていることから、GPIHBP1 の様々な病態における役割を解明する目的で、我々は GPIHBP1 に対するモノクローナル抗体を作製し、血中 GPIHBP1 を測定するキットを開発した (Miyashita et al. *J Clin Lipidol* 12:203-210, 2018)。

(3) 甲状腺機能と LPL、HTGL、GPIHBP1

我々は、若年男性を対象として、血中の LPL、HTGL、甲状腺ホルモン、ならびに開発した測定キットを用いた GPIHBP1 濃度を測定したところ、骨格筋量の多いアスリートで血中 LPL と GPIHBP1 の濃度が高値を示し、甲状腺ホルモンの FT3 濃度は HTGL 濃度と相関することを見出した (Matsumoto et al. *Lipids Health Dis* 18:84, 2019)。

(4) GPIHBP1 自己抗体症候群の発見

我々は、GPIHBP1 の血中濃度測定法を開発する過程で、GPIHBP1 に対する自己抗体によって著明な高 TG 血症を来した自己免疫性高 TG 血症の病態を解明し、*New England Journal of Medicine* 誌に発表した (Beigneux et al. *N Engl J Med* 376:1647-1658, 2017) 。すなわち、GPIHBP1 自己抗体によって GPIHBP1 が LPL を血管内に輸送できなくなる結果、血管内での LPL による血中 TG-rich リポ蛋白の代謝が行われなくなり、著明な高 TG 血症をきたすことが明らかとなった。その後、GPIHBP1 自己抗体による高 TG 血症の症例を報告しているが、症例の症例の特徴として、著明な高 TG 血症を呈して急性膵炎を繰り返し、小児例などの若年例が多く、他の自己免疫疾患を合併する例が多いことや、免疫抑制剤投与により高 TG 血症が改善する例がみられることが挙げられる (Hu et al. *J Clin Lipidol* 11:964-971, 2017, Eguchi et al. *J Clin Lipidol* 13:62-69, 2019, Ashraf et al. *J Clin Lipidol* 14:197-200, 2020) 。

(5) GPIHBP1 自己抗体測定試薬の開発

我々は、GPIHBP1 自己抗体による高 TG 血症を診断する目的で、ELISA 法による GPIHBP1 自己抗体測定法を開発した (Miyashita et al. *Clin Chim Acta* 487:174-178, 2018) 。

(6) 甲状腺機能と動脈硬化

本研究において、多数例の健診受診者を対象として甲状腺機能と動脈硬化の所見について検討した結果、閉経後の女性において基準範囲内でのわずかな TSH の上昇に伴う甲状腺ホルモンの不足が頸動脈超音波検査における IMT の所見に関連することが明らかとなった。

(7) DIO2 の SNP と甲状腺機能

我々は、以前本邦における最初の TSH 受容体の遺伝子変異による TSH 不応症を発見し (Nagashima et al. *Thyroid* 11:551-559, 2001) 遺伝子変異として R450H が多いことを報告し (Tsunekawa et al. *Thyroid* 16:471-479, 2006) SmarAmp 法による R450H の検出を開発した (Tsunekawa et al. *Biomed Res Int* 2014:964635) 。本研究において、D2 の SNP (Thr92Ala) と TSH 受容体の遺伝子変異 (R450H) が合併することにより、D2 活性が著明に低下する甲状腺機能低下症例をはじめて報告した (Park et al. *Scientific Rep* 8:10090, 2018) 。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Park Eunkuk, Jung Jaehoon, Araki Osamu, Tsunekawa Katsuhiko, Park So Young, Kim Jeonghyun, Murakami Masami, Jeong Seon-Yong, Lee Sihoon	4. 巻 8
2. 論文標題 Concurrent TSHR mutations and D102 T92A polymorphism result in abnormal thyroid hormone metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28480-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Beigneux Anne P., Allan Christopher M., Sandoval Norma P., Cho Geoffrey W., Heizer Patrick J., Jung Rachel S., Stanhope Kimber L., Havel Peter J., Birrane Gabriel, Meiyappan Muthuraman, Gill John E., Murakami Masami, Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Ploug Michael, Fong Loren G., Young Stephen G.	4. 巻 116
2. 論文標題 Lipoprotein lipase is active as a monomer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 6319 ~ 6328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1900983116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakajima Kiyomi, Machida Tetsuo, Imamura Shigeyuki, Kawase Daisuke, Miyashita Kazuya, Fukamachi Isamu, Maeda Masahiro, Muraba Yuji, Koga Takafumi, Kobayashi Junji, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami	4. 巻 487
2. 論文標題 An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.09.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyashita Kazuya, Fukamachi Isamu, Machida Tetsuo, Nakajima Kiyomi, Young Stephen G., Murakami Masami, Beigneux Anne P., Nakajima Katsuyuki	4. 巻 487
2. 論文標題 An ELISA for quantifying GPIHBP1 autoantibodies and making a diagnosis of the GPIHBP1 autoantibody syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 174 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.09.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Eguchi Jun, Miyashita Kazuya, Fukamachi Isamu, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami, Kawahara Yuko, Yamashita Toru, Ohta Yasuyuki, Abe Koji, Nakatsuka Atsuko, Mino Mai, Takase Satoru, Okazaki Hiroaki, Hegele Robert A., Ploug Michael, Hu Xuchen, Wada Jun, Young Stephen G., Beigneux Anne P.	4. 巻 13
2. 論文標題 GPIHBP1 autoantibody syndrome during interferon 1a treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 62 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2018.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumoto Ryutaro, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Yanagawa Yoshimaro, Kotajima Nobuo, Matsumoto Shingo, Araki Osamu, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between skeletal muscle mass and serum concentrations of lipoprotein lipase, GPIHBP1, and hepatic triglyceride lipase in young Japanese men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-019-1014-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Beigneux Anne P, Miyashita Kazuya, Murakami Masami, Nakajima Katsuyuki et al.	4. 巻 376
2. 論文標題 Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1647 ~ 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1611930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Fukamachi Isamu, Muraba Yuji, Koga Takafumi, Shimomura Yohnosuke, Machida Tetsuyo, Murakami Masami, Kobayashi Junji	4. 巻 58
2. 論文標題 A new enzyme-linked immunosorbent assay system for human serum hepatic triglyceride lipase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 1591 ~ 1597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M075432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hu Xuchen, Dallinga-Thie Geesje M., Hovingh G. Kees, Chang Sandy Y., Sandoval Norma P., Dang Tiffany Ly P., Fukamachi Isamu, Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami, Fong Loren G., Ploug Michael, Young Stephen G., Beigneux Anne P.	4. 巻 11
2. 論文標題 GPIHBP1 autoantibodies in a patient with unexplained chylomicronemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 964 ~ 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.05.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iso Tatsuya, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Kasama Shu, Oshima Naomi, Haruyama Hikari, Furukawa Nozomi, Nakajima Kiyomi, Machida Tetsuo, Murakami Masami, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 50
2. 論文標題 Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 896 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Kazuya, Fukamachi Isamu, Nagao Manabu, Ishida Tatsuro, Kobayashi Junji, Machida Tetsuo, Nakajima Kiyomi, Murakami Masami, Ploug Michael, Beigneux Anne P., Young Stephen G., Nakajima Katsuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 An enzyme-linked immunosorbent assay for measuring GPIHBP1 levels in human plasma or serum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 203 ~ 210.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.10.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muraba Yuji, Koga Takafumi, Shimomura Yohnosuke, Ito Yasuki, Hirao Yuko, Kobayashi Junji, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami	4. 巻 476
2. 論文標題 The role of plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase and GPIHBP1 in the metabolism of remnant lipoproteins and small dense LDL in patients with coronary artery disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 146 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2017.11.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Katsuyuki, Tokita Yoshiharu, Sakamaki Koji, Shimomura Younosuke, Kobayashi Junji, Kamachi Keiko, Tanaka Akira, Stanhope Kimber L., Havel Peter J., Wang Tao, Machida Tetsuo, Murakami Masami	4. 巻 465
2. 論文標題 Triglyceride content in remnant lipoproteins is significantly increased after food intake and is associated with plasma lipoprotein lipase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 45 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishiyama Nobuyoshi, Sakamaki Kouji, Shimomura Younosuke, Kotani Kazuhiko, Tsuzaki Kokoro, Sakane Naoki, Miyashita Kazuya, Fukamachi Isao, Kobayashi Junji, Stanhope Kimber L., Havel Peter J., Kamachi Keiko, Tanaka Akira, Tokita Yoshiharu, Machida Tetsuo, Murakami Masami, Nakajima Katsuyuki	4. 巻 464
2. 論文標題 Lipoprotein lipase does not increase significantly in the postprandial plasma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 204 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2016.11.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishigaki Hiroataka, Yoshida Akihiro, Araki Osamu, Kimura Takao, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Nara Makoto, Aoki Tomoyuki, Ogiwara Takayuki, Murakami Masami	4. 巻 3
2. 論文標題 Prolonged plasma glucose elevation on oral glucose tolerance test in young healthy Japanese individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e00098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/edm2.98	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sunaga Hiroaki, Koitabashi Norimichi, Iso Tatsuya, Matsui Hiroki, Obokata Masaru, Kawakami Ryo, Murakami Masami, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48356-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nojiri Takahiro, Kurano Makoto, Araki Osamu, Nakawatari Kazuki, Nishikawa Masako, Shimamoto Satoshi, Igarashi Koji, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Kihara Shinji, Murakami Masami, Yatomi Yutaka	4. 巻 66
2. 論文標題 Serum autotaxin levels are associated with Graves' disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 409 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ashraf Ambika P., Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami, Hegele Robert A., Ploug Michael, Fong Loren G., Young Stephen G., Beigneux Anne P.	4. 巻 14
2. 論文標題 Intermittent chylomicronemia caused by intermittent GPIIb/IIIa autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 197 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2020.01.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakawatari Kazuki, Kurano Makoto, Araki Osamu, Nishikawa Masako, Shimamoto Satoshi, Igarashi Koji, Aoki Junken, Murakami Masami, Yatomi Yutaka	4. 巻 503
2. 論文標題 Elevated phosphatidylserine-specific phospholipase A1 level in hyperthyroidism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 99 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.01.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 新たな脂質異常症の病態の解明ー自己抗体による高トリグリセライド血症ー
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 血管内皮細胞蛋白GPIHBP1に対する自己抗体による高トリグリセライド血症について
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 A novel mechanism of autoimmune hypertriglyceridemia: identification of GPIHBP1 autoantibodies
3. 学会等名 The 15th Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine Congress 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 臨床検査の国際化と次世代の医療の進歩への貢献
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Muraba Yuji, Koga Takafumi, Shimomura Yonosuke, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Araki Osamu, Tsunekawa Katsuhiko, Machida Tetsuo, Murakami Masami
2. 発表標題 Plasma GPIHBP1 level in cases with cardiovascular disease
3. 学会等名 The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Muraba Yuji、Kimura Takao、Nakajima Katsuyuki、Araki Osamu、Tsunekawa Katsuhiko、Machida Tetsuo、Murakami Masami
2. 発表標題 The relationship between hepatic lipase and small dense LDL-C in patients with coronary artery disease
3. 学会等名 The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Martha Larasati、Araki Osamu、Ishigaki Hirotaka、Kimura Takao、Murakami Masami
2. 発表標題 Molecular mechanism of energy expenditure in murine skeletal muscle cells
3. 学会等名 The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishigaki Hirotaka、Araki Osamu、Tsunekawa Katsuhiko、Kimura Takao、Murakami Masami
2. 発表標題 Inhibitory effect of lithium on beta-adrenergic induction of D2 in human oligodendrogloma cells
3. 学会等名 The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakajima Katsuyuki、Miyashita Kazuya、Fukamachi Isamu、Umeda Yoh、Ai Masumi、Biegnieux Anne P、Young Stephen、Nagasawa Takumi、Machida Tetsuo、Nakajima Kiyomi、Murakami Masami
2. 発表標題 Detection of circulating GPIHBP1-GPIHBP1 autoantibody complex in high TG plasma of patients with a history of acute pancreatitis
3. 学会等名 European Atherosclerosis Society Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ushiki Kazumi, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Matsumoto Ryutaro, Yanagawa Yoshimaro, Nakazawa Asuka, Yoshida Akihiro, Araki Osamu, Nara Makoto, Nakajima Kiyomi, Kimura Takao, Murakami Masami
2. 発表標題 Assessment of training stress by automatically determined Salivary cortisol within circadian rhythm in Japanese women long distance runners
3. 学会等名 The 30th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂巻浩二、常川勝彦、工藤瑞穂、安藤公子、阿久澤まさ子、中嶋克行、下村洋之助、木村孝穂、村上正巳
2. 発表標題 基準範囲内における甲状腺機能の変化と動脈硬化との関連
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常川勝彦、石垣宏尚、正保佳史、松本隆太郎、柳川美磨、荒木修、奈良誠人、木村孝穂、村上正巳
2. 発表標題 アスリートにおける骨格筋量と血清分岐鎖アミノ酸チロシン比および甲状腺機能に関する検討
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 臨床検査医学の将来と展望
3. 学会等名 日本臨床検査医学会第63回近畿支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上正巳
2. 発表標題 WASPaLMの活動について
3. 学会等名 日本臨床検査自動化学会第51回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村孝穂、村上正巳
2. 発表標題 HbA1cの標準化と質量分析
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 村上正巳	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 388
3. 書名 甲状腺専門医ガイドブック	

1. 著者名 村上正巳	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 722
3. 書名 今日の臨床検査2019-2020	

1. 著者名 村上正巳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 2012
3. 書名 臨床検査法提要	

1. 著者名 村上正巳	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 169
3. 書名 最新臨床検査医学講座 生理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>血管内皮細胞アンカー蛋白GPIHBP1に対する自己抗体による高トリグリセライド血症の発見 http://www.gunma-u.ac.jp/information/25353 群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学・群馬大学医学部附属病院検査部 https://kensa.showa.gunma-u.ac.jp/intro/organization/clinical/ https://www.med.gunma-u.ac.jp/med-organization/clinical/129.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 孝穂 (Kimura Takao) (90396656)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	常川 勝彦 (Tsunekawa Katsuhiko) (30436307)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301)	
研究 分担者	荒木 修 (Araki Osamu) (80589482)	群馬大学・医学部・非常勤講師 (12301)	
研究 分担者	奈良 誠人 (Nara Makoto) (80420165)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究 分担者	黒沢 幸嗣 (Kurosawa Kouji) (80648072)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究 協力者	中嶋 克行 (Nakajima Katsuyuki) (10444051)	女子栄養大学・付置研究所・客員教授 (32625)	